

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО РНИМУ

имени Н.И. Пирогова Минздрава России,

(Пироговский университет),

д.б.н., профессор, профессор РАН

Д.В. Ребриков

«28» апреля 2025 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет) на диссертационную работу Михеева Роберта Константиновича на тему: «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология

#### Актуальность исследования

Старение женской репродуктивной системы является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения XXI века. По данным Росстата каждый шестой житель России (16,5%) находится в возрасте 65 лет и старше, при этом женщины имеют более выраженную тенденцию к достижению долголетия. Эпидемиологические исследования WHI (World Health Initiative) и нидерландское когортное исследование (NLCS), посвящённые физиологической менопаузе и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) стали поистине важной исторической вехой в поиске генеза женского долголетия. Однако долголетие не является гарантией качества жизни, в

связи с чем остро встаёт вопрос поиска потенциальных предикторов здорового старения, в частности у женщин эстрогенным дефицитом различного генеза.

На сегодняшний день в базе PubMed накоплен обширный пласт материалов, среди которых важное место отводится работы по изучению длины теломер лейкоцитов периферической крови как показателя репликативного старения. К сожалению, подавляющая часть данных исследований обладает крайне малой репрезентативностью и значимостью, т.к. выполнена *in vitro* на малых выборках (<30 человек). До сих пор в мире не было проведено попыток исследовать *in vivo* репликативный потенциал у пациентов с разными нозологиями, приводящими к развитию неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма.

На сегодняшний день «золотым стандартом» - самым доступным и удобным в лабораторной практике методом исследования клеточного старения является определение длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) ввиду возможности забора биоматериала при помощи венозного кубитального доступа, без предоперационной подготовки и без необходимости интраоперационного контроля витальных функций наблюдения. Т.к. показатели репликативного потенциала могло повлиять наличие воспалительной реакции, автор проявил бдительность, исключив пациентов с лейкоцитозом и лейкопенией из исследования. Автор учёл наличие работ по исследованию длины теломер в других тканях и клетках, а также сложность их реализации ввиду: отсутствия адекватных финансово-технических ресурсов в России для такого рода исследований, недостаточный опыт данной практики даже в зарубежных странах.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование Михеева Роберта Константиновича на тему «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма» является

чрезвычайно актуальным.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведённого исследования автор впервые использовал в мировой практике «золотой стандарт» репликативного потенциала – длину теломер лейкоцитов (ДТЛ) периферической крови в выборке пациенток с неятрогенными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма.

Впервые выполнена попытка интерпретации показателей репликативного клеточного старения в тесной связи с биохимическими показателями (липидного, азотистого, фосфорно-кальциевого, гепатопанкреатобилиарной системы).

Автором впервые для фундаментального исследования предложен усовершенствованный, ранее нигде не применённый алгоритм проведения молекулярно-генетического исследования длины теломер лейкоцитов: сочетание количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* и проточной цитометрии

### **Связь диссертации с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа соответствует паспорту научных специальностей 3.1.19. Эндокринология.

Результаты диссертационного исследования предложены для внедрения в практическую деятельность центров федерального уровня и фундаментальных биологических лабораторий.

### **Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

В результате проведенного исследования впервые сделана попытка применения лабораторно-практических достижений фундаментальной геронтологии в эндокринологической практике среди женщин с

физиологической менопаузой, преждевременной недостаточностью яичников, синдромом Тернера, репродуктивного возраста без патологии.

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 94 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результатов исследования, обсуждения и заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Библиография включает 150 источников (из них 17 отечественных и 133 зарубежных - PubMed). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 2 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы. На основании положений об актуальности, новизны темы исследования, теоретической и практической значимости, с применением научно-медицинской терминологии языка ясно и доступно сформированы цель и задачи работы. Материалы и методы, использованные в исследовании, описаны наглядно и подробно, выполнен акцент на описании методов статистического анализа.

В обзоре литературы отображены существующие в научной среде позиции на определение и критерии биологического старения человека. С учётом эпидемиологических и исторических данных обоснована актуальность проблемы старения индивидуума на современном этапе развития медицинской науки.

Произведен подробный анализ современных литературных данных об теломеразной теории старения, критериях мультидисциплинарной приемлемости заместительной терапии половыми стероидами у женщин в менопаузе. Дано описание особенностей неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма в исходе синдрома Тернера и преждевременной недостаточности яичников.

Во второй главе подробно описаны программа, дизайн, контингент, материалы и методы проведенного исследования. В исследовании приняли участие 138 женщин, удовлетворявших критериям включения.

В третьей главе представлена подробная клинико-анамнестическая характеристика контингента исследования, представлены и интерпретированы результаты молекулярно-генетического, биохимического и гормонального исследования. Отдельного внимания заслуживает корреляционный анализ уровня ФСГ и длины теломер по группам и в общей выборке.

Четвёртая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автор проводит их глубокий критический анализ, а также сравнивает собственные данные с информацией в современной литературе. В данной главе обнаруживается научно-практический подход в работе над диссертационным исследованием. Проведенный автором анализ позволяет в полной мере оценить адекватность решения поставленных задач.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Достоверность полученных результатов, обоснованность и логичность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Список литературы и оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК.

### **Личный вклад диссертанта в наиболее значимые результаты**

Высокая степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. В работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленным целям и задачам, позволяющие объективно оценить полученные результаты. Статистическая обработка материала проведена по современным критериям с использованием компьютерной

программы STATISTICA (версия 13, TIBCO, США).. Выводы и практические рекомендации логичны, актуальны, вытекают из сути работы и достаточно полно отражают ее содержание.

Автор работы принимал непосредственное участие в работе с пациентами, подготовке и проведении клинико-анамнестических, физикальных (бимануальное исследование, антропометрия), лабораторных (генетического, биохимического, гормонального) исследований, подготовке публикаций и докладов по теме работы (сбор первичного материала – более 90%). Основной объем статистической обработки данных и интерпретация полученных результатов выполнены лично автором. (Обобщение, анализ, представление – 100%). Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. Принципиальных замечаний по работе нет, научная и практическая важность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Михеева Роберта Константиновича на тему: «Геропротективные эффекты заместительной терапии половыми стероидами у женщин с различными формами неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи геронтологии и эндокринологии – поиск и определение потенциальных косвенных предикторов ускоренного клеточного старения у пациенток с эстрогенным дефицитом.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук согласно пунктам 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями

в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335 от 02.08.2016 г. №748, от 29.03.2017 г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020г. №751, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021г. №1539, от 26.09.2022г. №1690,) а ее автор, Михеев Роберт Константинович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании сотрудников кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» (Пироговский Университет, протокол № 17 от «18» апреля 2025 г.

Отзыв подготовил:

Заведующий кафедрой эндокринологии ИКМ  
ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
(Пироговский Университет)  
Д.м.н., профессор

 Демидова Татьяна Юльевна

Даю согласие на обработку моих персональных данных

«18» апреля 2025 г.  Демидова Татьяна Юльевна

Подпись д.м.н., профессора Демидовой Т.Ю. заверяю.

Ученый секретарь

ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России  
(Пироговский университет)

К.м.н., доцент

 Демина Ольга Михайловна

**Контактная информация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский университет)

Адрес: 117513, Москва, ул. Островитянова д.1, стр. 6 Tel: 8 (495) 434-03-29, (495) 434-61-29

E-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru) Web-сайт: <http://rsmu.ru/>